

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



①⑨

CH PATENTSCHRIFT A5

①①

580 961

s

- ②① Gesuchsnummer: 589/72
⑥① Zusatz zu:
⑥② Teilgesuch von:
②② Anmeldungsdatum: 13. 1. 1972, 24 h
③③ ③② ③① Priorität:

Patent erteilt: 15. 9. 1976

- ④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 29. 10. 1976

⑤④ Titel: **Einrichtung zur Dosierung einer chemischen Substanz**

⑦③ Inhaber: **Alza Corporation, Palo Alto (Cal., USA)**

⑦④ Vertreter: **Dipl.-Ing. Richard Rottmann & Co., Zürich**

⑦② Erfinder: **Die Erfinder haben auf Nennung verzichtet**

Diese Erfindung bezieht sich auf eine Einrichtung zur Dosierung einer chemischen Substanz, welche einfach aufgebaut ist und während einer ausgedehnten Zeitperiode chemische Substanzen an ihre äussere Umgebung abzugeben fähig ist.

Es wurden bereits Einrichtungen vorgeschlagen, welche geeignet sind, chemische Substanzen mit Hilfe osmotischer Wirkung während einer längeren Zeitperiode dosiert abzugeben. Diese osmotischen Verteiler weisen meistens eine erste Kammer aus praktisch undurchlässigem Material zur Aufnahme des aktiven Wirkstoffes und eine zweite wasserdurchlässige Kammer auf, welche letztere eine Lösung von osmotisch wirksamen Stoffen enthält, die einen osmotischen Druckgradienten gegen Wasser hervorzubringen imstande sind. Solche Einrichtungen sind so konstruiert, dass wenn sie in eine hypotonisch wässrige Umgebung versetzt oder in Wirkungsverbindung gebracht wird, so wird das Wasser durch Osmose aus der Umgebung absorbiert und wird in die Lösung diffundieren, welche in der zweiten Kammer enthalten ist. Unter «Wirkungsverbindung» wird in diesem Zusammenhang verstanden, dass z. B. solche Einrichtungen mit einer eigenen unabhängigen Wasserversorgung oder einer separaten Wasserkammer versehen werden, wie dies in den nachfolgenden Veröffentlichungen beschrieben wird: Rose and Nelson, Austral. J. exp. Biol. 33 pp. 415-420 (1955); Rose and Nelson, Austral. J. exp. Biol. 33 pp. 411-414 (1955). Wenn das Wasser in die zweite Kammer fliesst, so nimmt das Volumen des darin enthaltenen Wassers und in vielen Fällen dasjenige der Kammer selbst zu, wodurch, direkt oder indirekt, mechanischer Druck auf die erste Kammer oder eine auf das aktive Mittel wirkende Kraft erzeugt wird. Diese erste Kammer ist mit irgendeinem Dosierkopf versehen, mittels welchem der Inhalt an aktivem Mittel aus der Kammer ausgetragen und in die Umgebung des Verteilers abgegeben wird. Die Konstruktion ist dabei so gewählt, dass ihr effektives Volumen mit ansteigendem Druck in der zweiten Kammer abnimmt, d. h. dass das Volumen der ersten Kammer im selben Masse abnimmt wie dasjenige der zweiten Kammer zunimmt. Daraus folgt, dass das Mass und der Betrag der Freigabe der chemischen Substanz direkt zur Volumenänderung in der zweiten Kammer und umgekehrt zur Volumenänderung in der ersten Kammer proportional ist. Dies bedeutet, dass, wenn Wasser in die Einrichtung eindringt, das Volumen der zweiten Kammer wächst und entsprechende Drücke oder Kräfte direkt oder indirekt in der ersten Kammer erzeugt, indem Druck gegen eine separate oder gemeinsame Wand derselben ausgeübt wird, welche Wand gegen Druck nachgiebig ist, oder aber durch Beeinflussung einer beweglichen Schranke in die oder gegen die erste Kammer, welche Schranke eine Abgrenzung dieser Kammer bildet. Das Volumen dieser ersten Kammer wird konstant vermindert, so dass kontinuierlich chemische Substanzen um einen osmotischen kontrollierten Betrag während einer längeren Zeitperiode aus dieser ausgequetscht werden.

Zum Stande der Technik sei noch auf die nachstehend aufgeführten Anmeldungen hingewiesen, in welchen verschiedenen osmotischen Verteiler für aktive Mittel beschrieben und beansprucht sind. So z. B. wird auf die US-Patentanmeldung 106 131 vom 13. 1. 1971 hingewiesen, in welcher ein osmotischer Verteiler mit wasserdurchlässigem Gehäuse beschrieben ist, welcher vorteilhafterweise starr ist und eine flexible Tasche aus relativ undurchlässigem Material begrenzt, in welcher das aktive Mittel Aufnahme findet. Das aktive Mittel ist eine chemische Substanz in Gelform, pastenförmig oder in einem anderen pastösen Zustand, wenn auch eine Lösung oder eine konzentrierte Lösung manchmal genügt. Ferner ist eine zweite Tasche mit bestimmter Permeabilität bezüglich Flüssigkeiten vorgesehen, welche die Lösung eines osmotisch wirksamen Mittels enthält, das einen osmotischen Druckgra-

dienten gegen Wasser erzeugt. Die erwähnte erste und zweite Tasche sind innerhalb des wasserdurchlässigen Gehäuses angeordnet, so dass das Wasser aus der Umgebung durch das poröse Gehäuse eindringt und durch Osmose in die in der zweiten Tasche vorhandene Lösung gelangt. Das Volumen der Lösung in der zweiten Tasche nimmt zu und übt auf die erste, das aktive Mittel enthaltende Tasche mechanische Kräfte aus. Demzufolge wird das aktive Mittel aus der Einrichtung ausgestossen. Um das Ausquetschen des aktiven Mittels aus der erwähnten ersten flexiblen Tasche zu ermöglichen, wird dieselbe mit irgendeinem gängigen, das aktive Mittel auflösenden Wirkstoff versehen, oder es kann ein Dispenser aussen an der Einrichtung vorgesehen sein, wie z. B. ein langes Plastikrohr, welches sich durch das poröse Gehäuse erstreckt, oder kanalartige feine Rohrverbindungen durch das Gehäuse.

Die am 13. Januar 1971 eingereichte US-Patentanmeldung 106 130 von Higuchi und Leeper bezieht sich auf einen osmotischen Verteiler, welcher eine erste Kammer aus relativ undurchlässigem Material mit einem aktiven Mittel aufweist, sowie eine zweite Kammer mit einer Lösung eines osmotisch wirksamen Mittels, welches einen osmotischen Druckgradienten gegen Wasser entwickelt. Zwischen der ersten und zweiten Kammer ist eine gemeinsame, verschiebbare oder sonstwie bewegbare Trennschranke aus undurchlässigem Material vorhanden. Der Bereich, wo die osmotische, motorische Kraft des Verteilers entwickelt wird, ist mindestens teilweise durch die Membrane gebildet, welche die kontrollierte Durchlässigkeit bezüglich Wasser aufweist, wobei dieser Bereich als integrale oder nichtintegrale Konstruktion den Restteil der zweiten Kammer bildet. In eine hypotonische wässrige Umgebung versetzt, wird durch Osmose Wasser durch die Membrane absorbiert und diffundiert in die Lösung, welche in der zweiten Kammer enthalten ist. Wenn Wasser in die zweite Kammer fliesst, so erhöht sich das Volumen der Lösung, die in dieser Kammer vorhanden ist, so dass hinter der beweglichen Schranke entsprechender Druck entsteht. Der Druck bewirkt die Bewegung der Schranke vorwärts gegen die Kammer mit dem aktiven Mittel, deren Volumen verringert wird, wobei die verschiebbare Schranke einen osmotisch kontrollierten Anteil des wirksamen Mittels während einer längeren Zeitperiode aus der Einrichtung hinausstösst. Um das Herauspressen des aktiven Mittels aus der ersten Kammer zu erleichtern, ist dieselbe mit einem gebräuchlichen Verteilerkopf oder mit einem Freigabemittel für das aktive Mittel, wie z. B. mit durchgezogenen, kapillarartigen Kanälen versehen.

Eine weitere Variante jener Erfindung kann ein osmotischer Verteiler für das aktive Mittel bilden, welcher eine Anzahl Halbpatronen-Kapseln aufweist, die in der Form den pharmazeutischen Hartgelatine-Kapseln entsprechen, wobei eine erste und eine zweite Kapselhälfte in einer Kapselstruktur zusammengefasst sind, während eine dritte Halbkapsel in einer solchen Kapsel verschiebbar gehalten wird. Die Kapselstruktur wird dabei in zwei Kammern unterteilt, wobei die dritte Kapsel die Trennwand darstellt.

Die US-Patentanmeldung 106 132 von Leeper, angemeldet am 13. Januar 1971, beschreibt einen osmotischen Verteiler mit einer ersten, spiralförmigen Kammer aus relativ undurchlässigem Material zur Aufnahme eines aktiven Mittels und mit einer zweiten, spiralförmigen Kammer mit einer Lösung eines osmotisch wirksamen Stoffes, welcher einen osmotischen Druckgradienten gegenüber Wasser entwickelt. Die beiden spiralförmigen Kammern sind so miteinander verbunden, dass sie eine kontinuierliche Schraube bilden. Zum Trennen der ersten spiralförmigen Kammer von der zweiten spiralförmigen Kammer ist eine verschiebbare oder sonstwie bewegliche Schranke aus undurchlässigem Material vorhanden, welche eine gemeinsame Wand der beiden Kammern bildet, und entlang der Spirale geführt werden kann, vorzugsweise ein als

Plastik- oder Glasball ausgebildeter Separator. Der Teil der zweiten Kammer, in welchem die osmotische, motorische Kraft entwickelt wird und welche einen integralen oder nicht-integralen Konstruktionsteil bilden kann, besteht mindestens teilweise aus Membranmaterial, welches kontrollierte Permeabilität für Wasser aufweist. In eine hypotonischwässrige Umgebung versetzt wird durch Osmose durch die Membrane Wasser absorbiert und diffundiert in die Lösung, welche sich in der zweiten Kammer befindet. Wenn das Wasser in die zweite Kammer fliesst, so wächst das Volumen der darin enthaltenen Lösung und übt einen entsprechenden Druck gegen die bewegliche Barriere aus. Dieser Druck dient zum Fortbewegen der Schranke in die Kammer mit dem aktiven Mittel, wobei das Volumen derselben vermindert wird. Diese verschiebbare oder rollende Barriere stösst ihrerseits einen osmotisch kontrollierten Teil des aktiven Mittels aus der Einrichtung während einer längeren Zeitspanne aus. Um das aktive Mittel aus der ersten Kammer herausquetschen zu können, ist dieselbe mit einem gebräuchlichen Verteilerkopf oder mit einer sonstigen das aktive Mittel freigebenden Einrichtung versehen, wie z. B. mit durchgezogenen kapillaren Kanälen. Eine weitere Variante dieser Erfindung besteht in der Verwendung eines osmotischen Verteilers für das aktive Mittel, wie dies bereits beschrieben wurde und der durch ein relativ starres, hochdurchlässiges Gehäuse umgeben ist. Das Gehäuse dient sowohl als Schutz für den Verteiler als auch zum Beschränken der Expansion des Verteilers infolge des inneren Druckes. Alternativ kann eine solche Expansion durch die Verwendung von Bändern oder Riemen beschränkt werden.

Der in der USA-Patentanmeldung 106 161 von Higuchi und Leeper (angemeldet am 13. Januar 1971) beschriebene osmotische Verteiler für aktive Mittel weist eine Kammer mit kontrollierter Wasserdurchlässigkeit auf und ist mit einer Lösung eines osmotisch wirksamen Mittels versehen, welches gegen Wasser einen osmotischen Druckgradienten entwickelt. Die Kammer ist als flexible Tasche aus relativ undurchlässigem Material ausgebildet und enthält ein aktives Mittel, wobei Verteilerköpfe zur Freigabe des aktiven Mittels in die Umgebung des Verteilers vorhanden sind. Die flexible Tasche ist in dieser Kammer angeordnet, in der Weise, dass wenn Wasser aus der äusseren Umgebung durch die durchlässigen Wände der Kammer durchdringt und durch Osmose in die Lösung, welche sie enthält, diffundiert, so bewirkt die Volumenerhöhung, dass mechanische Kompressionskräfte auf die flexible Tasche wirken, welche Kräfte das aktive Mittel aus dem Verteiler während einer längeren Zeitperiode in osmotischen kontrollierten Mengen austossen.

Der durch Rose und Nelson vorgeschlagene osmotische Verteiler ist fähig, Drogenlösung in relativ konstanten Teilmengen zu liefern. Der Injektor weist drei Abteilungen und eine Klammer zum Festhalten einer halbdurchlässigen Membrane auf. Die motorische Kraft des Injektors ist vom osmotischen Druck abhängig welcher durch eine gesättigte wässrige Lösung von Kongorot in Wasser entsteht. Die Lösung ist in einer teilweise zusammengefalteten Gummiabteilung enthalten und durch eine halbdurchlässige Zellophanmembrane von einer zweiten Wasserabteilung getrennt. Der teilweise zusammengefaltete Beutel findet in einer Glasampulle Platz, wobei die Drogenabteilung der Einrichtung durch den Zwischenraum zwischen der Tasche für das Kongorot und der Glasampulle bestimmt wird. Die Ampulle ist ferner mit Drogenfreigabemittel ausgerüstet und wenn die Drogenabteilung mit einer Drogenlösung beschickt wird, so dringt Wasser durch Osmose in die Kongorot-Lösung. Daraufhin dehnt sich die Gummiabteilung aus und bewirkt, dass die mechanischen Kräfte die Droge aus der Einrichtung hinausstossen.

Die Abteilung oder Kammer des vorher erwähnten osmotischen Verteilers für aktive Mittel umfasst die Lösung des

osmotisch wirksamen Stoffes, in welchem sich die osmotische motorische Kraft der genannten Einrichtung entwickelt, und ist wenigstens teilweise als Membrane ausgebildet, die eine kontrollierte Wasserdurchlässigkeit besitzt.

5 Solche Membranen können aus den verschiedenartigsten Materialien hergestellt sein, welche bezüglich Wasserlösungen durchlässig oder halbdurchlässig sind und sich zur Bildung von osmotischen Zellen eignen. Typische Membranen sind isotrope Membranen aus nichtplastifiziertem Zelluloseacetat, verstärktem Celluloseacetat, Cellulosedi- und -triacetat, Äthylcellulose, anisotrope revers-osmose-Membranen, welche in erster Linie aus Celluloseacetat hergestellt werden, Silikongummi, Polyurethane, Naturgummi, hydrolysierte Äthylen/Vinylacetat-Copolymere. Isotrope Membrane haben weniger Wasserdurchlässigkeit als anisotrope Membranen. Bei beiden Membranarten nimmt die Wasserdurchlässigkeit bei Erhöhung des Acetatgehaltes des Cellulosepolymeracetats ab. Bei Einrichtungen, bei welchen die Oberfläche der Membrane relativ beschränkt ist, ist es empfehlenswert, halbdurchlässige Membranen zu gebrauchen, welche einen relativ raschen Wasserdurchtritt erlauben. Dementsprechend werden für solche Zwecke anisotrope Membranen vorgezogen. Für Drogendepotzwecke müssen die verwendeten Membranen biologisch neutral, das Körpergewebe nicht störend und unallergisch sein. Für beste Resultate müssen die Membranen im wesentlichen undurchlässig für den Durchtritt der osmotisch wirksamen Substanzen sein, so dass ein Verlust derselben vermieden wird.

Im von Rose und Nelson vorgeschlagenen osmotischen Verteiler wird das aktive Mittel in der Form einer Lösung angewendet. Daraus resultieren beim Gebrauch des Gerätes verschiedene Unannehmlichkeiten wie z. B. Verschüttung und Verlust von aktiven Bestandteilen, Beeinträchtigung ihrer Speicherefähigkeit, da drogenhaltige Lösungen schon während einer verhältnismässig kurzen Zeitspanne austrocknen, so dass sehr viele chemische Substanzen während einer längeren Lagerung in aufgelöstem Zustand chemischen Veränderungen unterliegen. Ferner setzt der Gebrauch von Lösungen in osmotischen Einrichtungen eine absolute obere Grenze bezüglich der Konzentration des aktiven Mittels, welches aus einem gegebenen Volumen der Verbindung verabfolgt werden kann. Diese letzte Limitation ist äusserst wichtig, wenn für die Abmessung des Gerätes Grössenbeschränkungen vorliegen. Darüber hinaus zeigen Drogen oder andere Lösungen von aktiven Mitteln die schädliche Neigung, dass sie durch Auslaugen aus einer osmotischen Einrichtung herausgelöst werden.

Dementsprechend bezweckt die vorliegende Erfindung einen osmotischen Verteiler vorzuschlagen, welcher einfach konstruiert ist und alle die praktischen Vorteile einer langdauernden, kontinuierlichen Verarbeitung von verschiedenen aktiven Wirkstoffen sowohl für Menschen als auch für Tiere und andere Organismen vereinigt.

Ein weiterer Zweck der Erfindung ist es, einen verbesserten osmotischen Verteiler vorzuschlagen, welcher keine Anwendungs- und Speicherprobleme aufwirft, welche den erwähnten bekannten Geräten innewohnen.

Ferner bezweckt die Erfindung einen verbesserten osmotischen Verteiler vorzuschlagen, welcher die Verabreichung von hochkonzentrierten aktiven Wirkstoffen erlaubt, ohne dass diese aus dem Verteiler auslaufen oder ihre chemische Wirksamkeit verlieren würden.

Ein Vorteil der bei der Verwendung eines osmotischen Verteilers gemäss der Erfindung erreicht wird, besteht darin, dass dessen aktive Wirkstoffe in anderer Form als in vollständiger Flüssigkeitslösung vorliegen können.

Der aktive Wirkstoff kann als Dispersion, Suspension, Emulsion, als Creme, Paste, Gel, Schlamm, Mull oder in irgendeiner anderen chemischen Form erscheinen, welche keine vollständige Auflösung der Moleküle des aktiven Wirk-

stoffes umfasst. Vorteilhafterweise ist der aktive Wirkstoff pastenförmig, cremartig, gelartig oder weist eine sonstige halbfeste Konsistenz auf. Wahlweise können im aktiven Wirkstoff eine oder mehrere zusätzliche Bestandteile vorhanden sein, so wie z. B. Surfactants, Antioxidants, Schutzmittel, und/oder dispersierte inerte Teilchen von Füllmitteln oder Geliermitteln.

Ein anderer Vorteil der Erfindung ist in einem osmotischen Verteiler für aktive Wirkstoffe zu erblicken, bei welchem der aktive Wirkstoff bei Speichertemperatur, vorteilhafterweise bei Zimmertemperatur, fest oder halbfest und in der zukünftigen Lage im osmotischen Verteiler, insbesondere bei Körpertemperatur, flüssig ist. Gemäss einer bevorzugten Ausführung umfasst die Ausbildung des aktiven Wirkstoffes eine solche Form, dass er in einem indifferentem Träger zerstreut oder aufgelöst ist. Wahlweise können zusammen mit dem aktiven Wirkstoff ein oder mehrere zusätzliche Bestandteile vorhanden sein, so wie Oberflächemittel, Anit-Oxydationsmittel und/oder dispersierte, indifferente feste Füllstoffe.

Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung gehen aus der nachfolgenden Beschreibung hervor.

Es wurde gefunden, dass wesentliche Vorteile erreicht werden, wenn in Verbindung mit osmotischen Verteilern solche aktiven Wirkstoffe Verwendung finden, welche eine von einer vollständigen Flüssigkeitslösung abweichende Konsistenz aufweisen. Dementsprechend umfasst die Beschaffenheit des aktiven Wirkstoffes einen in einem Träger dispergierten, suspendierten oder emulsifizierten Wirkstoff, welcher Träger vorzugsweise, aber nicht notwendigerweise, bei der Speichertemperatur, insbesondere bei Körpertemperatur, flüssig ist. Nach der Erfindung gebildete aktive Wirkstoffe können die physikalischen Eigenschaften von festen oder halbfesten Stoffen bzw. von verdickten Flüssigkeiten aufweisen. Es wird bevorzugt, dass die Zusammensetzungen die Eigenschaften einer halbfesten Masse besitzen oder, was aber weniger vorteilhaft ist, diejenigen einer Flüssigkeit von hoher Viskosität von mindestens 100 centipoise bei 20° C. Bei der Anwendung der an erster Stelle bevorzugten Ausbildung des aktiven Wirkstoffes wird eine verbesserte Bequemlichkeit in der Anwendung erreicht, da dabei eine nur ganz geringe oder überhaupt keine Möglichkeit des Auslaufens des aktiven Wirkstoffes besteht, wobei gleichzeitig eine absolute Gleichförmigkeit in der Dosierung erreichbar ist. Bei aktiven Wirkstoffzusammensetzungen, wo der aktive Wirkstoff nicht vollständig aufgelöst ist, wird darüber hinaus die Neigung zum chemischen Zersetzen des

aktiven Wirkstoffes wesentlich verringert. Solche nicht als Lösungen ausgebildete Zusammensetzungen haben eine wesentlich erhöhte Speicherstabilität im Vergleich zu als Lösung hergestellte aktive Wirkstoffe, welche typischerweise nur eine kurze Haltbarkeit aufweisen. Durch die Aufhebung der durch die Löslichkeit gestellten Beschränkungen kann bei gleichem Volumen des aktiven Wirkstoffes eine höhere Konzentration erreicht werden, wobei gleichzeitig die Neigung des fest, halbfest oder hochviskos gebildeten Wirkstoffes zum Auslaufen wesentlich verringert wird. Demzufolge können die vorgeschlagenen Ausbildungen einen weiten Bereich von aktiven Wirkstoffdosen verabfolgen, ohne die sonst üblichen Einschränkungen zu beachten.

Aktive Wirkstoffverbindungen, welche bei Speichertemperatur fest oder halbfest und bei Gebrauchstemperatur flüssig sind, können selbst aktive Wirkstoffbestandteile aufweisen, die solche Eigenschaften besitzen, oder sie können einen aktiven Wirkstoff in Verbindung mit einer Trägersubstanz umfassen, die die erwähnte Eigenschaft hat. Die Auswahl eines aktiven Wirkstoffs oder eines Trägers zum Erreichen der gewünschten Resultate hängt in erster Linie von der Temperatur der Umgebung ab, in welcher die Einrichtung schliesslich verwendet wird, da die Lagertemperatur oft frei gewählt werden kann. Vorzugsweise werden die Einrichtungen gemäss der Erfindung bei Zimmertemperatur gelagert, mit schliesslicher Anwendung derselben in einer Umgebung, deren Temperatur höher ist als Zimmertemperatur. Es kann selbstverständlich berücksichtigt werden, dass aktive Wirkstoffverbindungen oft bei Temperaturen gelagert werden, welche unter der Zimmertemperatur liegen, z. B. bei einer Lagerung in einem Kühlraum, oder aber bei Temperaturen gelagert werden, die über der Zimmertemperatur liegen. Eine besonders vorteilhafte Anwendung des vorgeschlagenen osmotischen Verteilers liegt in der Verabreichung von Drogen an menschliche Wesen und an Säugetiere, wie z. B. Vieh. In diesen Fällen ist natürlich die Gebrauchstemperatur für den Verteiler gleich der Körpertemperatur.

Bevozugt wird der aktive Wirkstoff in der Form einer Droge verwendet, welche in einem indifferenten Träger verteilt oder aufgelöst ist, wenn der Gebrauch des Gerätes als Drogendepot beabsichtigt ist. Eine grössere Anzahl von biologisch indifferenten, das Körpergewebe nicht reizenden und keine Allergie hervorrufenden Trägermaterialien sind bekannt und einige davon in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

Träger	Verbindung	Schmelzpunkt °C
Kakaobutter	Triglyceride einer Ölsäure, Palmitinsäure oder Stearinsäure	30-35
Cotomar ^a	Teilentwässertes Baumwollsaamenöl	35-39
Hartbutter S-70-XX ^b	Triglyceride	36,5
Suppositol H, S, T & R ^c	Hydr. Kokosnussöl-Triglycerid	34-38,5
Wecobee W, R, S, M & FS ^d	Aus Kokosnuss- und Palmkernöl gewonnenes Triglycerid	31,7-40,5
Witepsol H, W, S & E ^c	C ₁₂ -C ₁₈ -Fettsäure Triglycerid	32-44
Polyäthylenglykol 600, 1000, 1540, 4000 und 6000 ^f	Lineare Polymere von Äthylenoxyd	38-49
Polymeg 1000 und 2000 ^g	Polytetramethylen-Äther-Glykol	38
Myrj 52 ^h	Polyoxyl 40 Stearat USP	38-43
Tween 61 ^h	Polyäthylen-4-Sorbitan-Monostearat	35-39
MYRJ 53 ^h	Polyoxyäthylen 50 Stearat	36
BRIJ 58 ^h	Polyoxyäthylen 20 Cetyläther	38
BRIJ 76 ^h	Polyoxyäthylen 10 Stearyläther	38
BRIJ 78 ^h	Polyoxyäthylen 20 Stearyläther	38

^a Procter & Gamble

^b Best Foods

- ^c Fritz Wetz (Vier Arten, die sich im Schmelzbereich unterscheiden, wobei H das niedrigst und R das höchst schmelzende Produkt ist)
- ^d Drew (Verschiedene Arten, die sich im Schmelzbereich und in der Breite desselben unterscheiden)
- ^e Dynamit Nobel (Verschiedene Arten, die sich im Schmelzbereich unterscheiden, aber alle einen engen Schmelzbereich besitzen)
- ^f Union Carbide (Gemische von verschiedenen Polymeren zur Bildung von Suppositorien-Trägern)
- ^g Quaker Oats
- ^h Atlas

Der Anteil des aktiven Wirkstoffes, welcher in der Zusammensetzung enthalten ist, variiert in weitem Rahmen und ist abhängig von der Art des verwendeten aktiven Wirkstoffes, von der Ausbildung des zur Verwendung gelangenden Gerätes sowie von der gewünschten Dosierung, welche durch den Verteiler verabreicht werden soll. Aus diesem Grunde besteht keine untere Grenze für den Anteil des aktiven Wirkstoffes, welcher in die Zusammensetzung eingebracht werden soll. Ähnlich besteht auch keine obere Grenze für den Anteil eines gegebenen Trägermaterials. Es ist also nicht zweckmässig, einen Bereich für den Anteil des aktiven Wirkstoffes zu definieren, welcher in den indifferenten Träger einverleibt werden soll. In einer typischen Zusammensetzung umfasst das Trägermaterial 5 bis 80 Gew. % des aktiven Wirkstoffes, vorzugsweise etwa 35–75 %.

Zweckmässigerweise wird in die Zusammensetzung auch ein Oberflächen-Behandlungsmittel eingebracht, um die physikalische Stabilität zu steigern. Das Oberflächenbehandlungsmittel muss bezüglich des aktiven Wirkstoffes und auch biologisch indifferent sein. Dementsprechend wird ein nichtionisches Mittel bevorzugt. Nichtionische Mittel umfassen beispielsweise Sorbitan-Monostearat, Sorbitan-Monooleat, Polyoxyäthylen 20 Sorbitan-Monooleat und Polyoxyäthylen 40 Stearat. Ferner wurden verschiedene Kombinationen in Oberflächenmitteln gefunden, die besonders wirksam sind, wie z. B. Sorbitan-Monostearate, die Tetracyclinsuspensionen wirkungsvoll stabilisieren, während Polyoxyäthylen-Sorbitan-Monooleat zweckmässigerweise mit Chlorometycin verwendet wird. Vorzugsweise wird der Anteil des Oberflächenmittels im Bereich von 0,1 bis 1,0 Gew. % der gesamten Zusammensetzung gehalten.

Wahlweise können die aktiven Wirkstoffzusammensetzungen ein Antioxydationsmittel enthalten, um während längerer Lagerung eine Zersetzung zu verhindern. Der Anteil des Antioxydationsmittels beträgt meistens 0,01 bis 2,0 Gew. % des aktiven Wirkstoffes. Jedes der für Nahrungsmittel zugelassenen Oxydationsmittel kann in dieser Menge gebraucht werden. Als Beispiele seien erwähnt: Tertiär-butyl-4-methoxyphenol, (Gemisch von 2- und 3-Isomeren), 2,6-Ditertiär-butyl-p-Kresol, Propyl-gallat, 6-Äthoxy-1, 2-dihydro-2, 2,4-trimethylchinolin (Äthoxyquin), Nordihydroguaiaretinsäure (NGDA) und Ascorbylpalmitat. Ebenso können noch andere Schutzstoffe wie Methylparaben, Propylparaben, Sorbinsäure oder dergleichen im Rahmen der Erfindung gebraucht werden.

In ähnlicher Weise ist es vorgesehen, in die aktive Wirkstoffzusammensetzung dispergierte, indifferente, feste Teilchen einzuschliessen. Diese Teilchen umfassen 0,5 bis 5,0 Gew. % des aktiven Wirkstoffes, um dadurch die Stabilität des Produktes zu erhöhen, indem eine äusserst kompakte Masse gebildet wird. Falls nur eine niedrige Konzentration der Drogen oder eines anderen Wirkstoffes erwünscht ist, so werden indifferente Teilchen wie Kieselerde, Bentonit usw. als Gelant zugefügt, um die Zusammensetzung bei längerer Lagerung derselben vom Sichsetzen zu bewahren.

Wesentliche Teile der vorangehenden Beschreibung wurden in erster Linie auf Zusammensetzungen mit aktivem Wirkstoff gerichtet, welche bei Zimmertemperatur fest und bei Körpertemperatur flüssig sind. Es ist jedoch ersichtlich, dass die Grundprinzipien auch solche Anwendungen des vorliegenden osmotischen Verteilers umfassen, bei welchen der letztere

schliesslich in andere Umgebung versetzt ist, um dort seinen Wirkstoff abzugeben.

So z. B., wenn der Verteiler in Verbindung mit einer Polymer-Reaktion gebraucht wird, um in ein Reaktionsgefäss Polymerisations-Katalysatoren in vorbestimmten Mengen während einer längeren Periode abzugeben. Dann muss die Zusammensetzung des aktiven Wirkstoffes auch den Polymerisations-Katalysator fein verteilt in Polymermaterial enthalten, ähnlich dem, welcher im Behälter polymerisiert wird. Diese Zusammensetzung ist selbstverständlich fest bei Zimmertemperatur und typischerweise flüssig bei der Polymerisations-Reaktionstemperatur.

Zur weiteren Erläuterung der Erfindung wird auf die nachfolgenden Ausführungen und die beiliegende Zeichnung hingewiesen, in der ein Ausführungsbeispiel der Einrichtung im Schnitt dargestellt ist.

Die Einrichtung zur Dosierung einer chemischen Substanz besitzt gemäss der Zeichnung ein starres Gehäuse 1, welches einerseits durch einen Abgabekopf 2 mit Austrittsöffnung verschlossen ist. Zum Festhalten des Abgabekopfs 2 dient ein Haltering 3. Am anderen Ende des Gehäuses 1 ist eine poröse und damit flüssigkeitsdurchlässige Abschlusskappe 4 aufgeschraubt, wobei zwischen Kappe 4 und Gehäuse 1 ein Dichtungsring 5 eingefügt ist. Gegen die Innenseite der Abschlusskappe 4 liegt eine semipermeable Membrane 6 auf, die von einem flüssigkeitsdurchlässigen Membranträger 7 gehalten ist. Das Innere des Gehäuses ist mittels eines verschiebbaren Trenngliedes 8 in zwei Kammern unterteilt. In der einen Kammer 9, die durch das Trennglied 8 und den Abgabekopf begrenzt ist, befindet sich die chemische Substanz in verdickter bzw. viskopastöser oder cremeartiger Form. In der anderen Kammer 10 hingegen, die durch das Trennglied 8 und die Abschlusskappe 4 begrenzt ist, befindet sich eine gesättigte Lösung einer osmotisch wirksamen Flüssigkeit.

Beispiel 1

40 g Polyäthylen-Glykol 600, welches 8 Milligramm Butyl-Hydroxytoluol enthält, wird mit 60 g Tetracyclin-hydrochlorid gemischt. Die resultierende Paste wird gut gemischt, dann in einer Pastenmühle gemahlen, um eine gleichmässige aktive Wirkstoffzusammensetzung zu erhalten, von viskos-pastöser oder cremeähnlicher Konsistenz. 10 cm³ der Zusammensetzung wird in die Kammer für aktiven Wirkstoff einer Einrichtung gemäss der Zeichnung eingefüllt.

Beispiel 2

1200 Milligramm Tetracyclinhydrochlorid und ein Gemisch von 800 Milligramm Polyäthylen-Glykol 600 und Polyäthylen-glykol 100 (Mischverhältnis 6:4) mit 8 Milligramm Sorbitan-monostearat und 0,16 Milligramm von 2,6-Ditertiär-Butyl-p-Kresol-Gehalt werden bei 39° C gemischt, wobei das Glykol-Gemisch eine klare wässrige Flüssigkeit ist. Anschliessend wird das Gemisch zweimal in einer Asra-Mühle gemahlen, wieder erwärmt und in die Kammer für aktiven Wirkstoff einer Einrichtung eingefüllt, welche in Übereinstimmung mit der Darstellung in der beiliegenden Zeichnung aufgebaut ist. Die den aktiven Wirkstoff enthaltende Zusammensetzung kühlt sich auf Zimmertemperatur ab und verfestigt sich soweit, dass sie gelagert werden kann. Die Einrichtung wird dann in eine etwa 38° C warme wässrige Lösung gebracht, worauf die Zu-

sammensetzung geschmolzen wird, so dass sie wieder den flüssigen Zustand erreicht. Sie wird aus der Einrichtung infolge des osmotischen Druckes durch einen Dosierkopf angetrieben, wobei der osmotische Druck in der osmotisch wirksamen Kammer der Einrichtung als Resultat des durch Osmose eindringenden Wassers entsteht.

Beispiel 3

6000 Milligramm Chloramphenicol, 5000 Milligramm Kakaobutter und 44 Milligramm Tween 80 (Polyoxyäthylen 20 Sorbitan-Monooleat (USP) werden bei 39° C gemischt und zweimal in einer Asra-Mühle gemahlen, wieder erwärmt und in die Kammer für den aktiven Wirkstoff einer Abgabeeinrichtung gemäss Zeichnung gebracht. Die den aktiven Wirkstoff enthaltende Zusammensetzung ist wiederum fest bei Zimmertemperatur und wird durch einen Dosierkopf verteilt, nachdem in der Einrichtung osmotischer Druck entstanden ist, als Folge des Verbringens des Gerätes in eine wässrige Umgebung bei annähernd 38° C.

Beispiel 4

Eine Wirkstoff enthaltende Zusammensetzung umfasst 13 000 Milligramm Tetracyclin (Vakuum getrocknet), 13 000 Milligramm Kakaobutter und 104 Milligramm Span 60 (Sorbitan-Monostearat USP) und wird gemäss Beispiel 3 verarbeitet. Anschliessend wird sie in die entsprechende Kammer einer Abgabeeinrichtung gemäss Zeichnung eingebracht. Das resultierende Erzeugnis ist wiederum fest bei Zimmertemperatur, kann gut gespeichert werden und ist bei 38° C flüssig und gut dosierbar.

Beispiel 5

Eine Zusammensetzung mit aktivem Wirkstoff umfasst 1000 Milligramm Kakaobutter, 1200 Milligramm Sulfisoxazole, 8,8 Milligramm Span 60 (Sorbitan-Monostearat) und 0,2 Milligramm von 2,6-di-tertiär-butyl-p-kresol. Diese Teile werden gemäss dem im Beispiel 3 beschriebenen Verfahren verarbeitet und in die entsprechende Kammer eines Gerätes eingebracht, welches identisch wie im Beispiel 3 ausgebildet ist. Die Resultate entsprechen den Resultaten nach den Beispielen 2-4.

Die Abgabeeinrichtung kann in irgendeiner bekannten Weise hergestellt und in den Körper physikalisch eingeführt, z. B. durch den Magen-Darm-Trakt, oder eingepflanzt werden. Die Abmessungen der Einrichtung können in weiten Grenzen variieren und sind nicht von Wichtigkeit. Die untere Grenze in der Abmessung des Gerätes wird bestimmt durch die Menge des aktiven Wirkstoffes die in die vorbestimmte Umgebung eingeführt werden muss, um die gewünschte Wirkung zu erreichen. Je nach Ausführung ist der Verteiler geeignet z. B. für Einpflanzungen, Pillen, Vaginalringe, Uteruskapseln und Unterbindung der Fruchtbarkeit, künstliche Drüsen, Pessare, Prothesen, Suppositorien und dergleichen.

In der vorangehenden Beschreibung wurde eine Einrichtung vorgeschlagen, mittels welcher aktive Wirkstoffe in zuverlässiger Weise sowohl dem Körper von lebenden Organismen, als auch in jede andere Umgebung in osmotisch kontrollierter Menge und über eine längere Zeitperiode zugeführt werden können. Darüber hinaus wird der Vorteil erreicht, dass bei der Verwendung einer Zusammensetzung mit aktivem Wirkstoff, welcher nicht als vollständig flüssige Lösung, sondern z. B. als Dispersion, Suspension, Emulsion usw. erscheint und vorzugsweise fest oder halbfest ist, wie Gel, Paste, Creme oder hochviskose Flüssigkeit, wobei die Zusammensetzung bei Lagertemperaturen fest oder halbfest, und bei Gebrauchstemperaturen flüssig ist, ein chemisches Zusammenbrechen der Wirkstoffe verhütet wird. Die Wirksamkeit des aktiven Wirkstoffes wird also nicht abnehmen, es ergibt sich vielmehr

eine vorzügliche Stabilität bei Lagerung und beim Gebrauch, wobei die hohe Konzentration der aktiven Bestandteile erhalten bleibt. Auch ist die Neigung derselben zum Auslaufen aus dem Gerät gering.

PATENTANSPRUCH

Einrichtung zur Dosierung einer chemischen Substanz, gekennzeichnet durch eine erste Kammer aus undurchlässigem Material, welche eine chemische Substanz enthält, und welche mit einem Auslass für die chemische Substanz aus der Kammer versehen ist, ferner durch eine zweite, wasserdurchlässige Kammer, welche eine Lösung eines osmotisch wirksamen Stoffes enthält, die einen osmotischen Druck gegenüber Wasser zu liefern imstande ist, wobei diese beiden Kammern so ausgebildet sind, dass die genannte erste Kammer ihr Volumen verkleinert, wenn die genannte zweite Kammer infolge osmotischer Aufnahme von Wasser ihr Volumen vergrössert im Bestreben, so lange Wasser aufzunehmen, bis ein osmotisches Gleichgewicht zwischen der genannten zweiten Kammer und der Umgebung der Einrichtung erreicht ist, so dass die in der ersten Kammer enthaltene Substanz während einer längeren Zeitdauer in osmotisch kontrollierter Menge kontinuierlich aus der Einrichtung ausgepresst wird, wobei die in der ersten Kammer enthaltene Substanz in nicht vollständig flüssiger Form vorliegt.

UNTERANSPRÜCHE

1. Einrichtung nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die chemische Substanz bei Lagertemperatur fest oder halbfest und bei der während ihrer Applikation herrschenden Temperatur flüssig ist.
2. Einrichtung nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die chemische Substanz in Form von Gel, Creme, Paste, Schlamm, Dispersion, Suspension der Emulsion vorliegt.
3. Einrichtung nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die chemische Substanz in halbfester Form vorliegt.
4. Einrichtung nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die chemische Substanz in fester Form vorliegt.
5. Einrichtung nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die chemische Substanz in Form einer eingedickten Flüssigkeit mit einer Viskosität von mindestens 1000 Centipoise bei 20° C vorliegt.
6. Einrichtung nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die eine chemische Substanz enthaltende Kammer ferner ein nichtionisches Mittel enthält.
7. Einrichtung nach Unteranspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das oberflächenaktive Mittel Sorbitan-monostearat, Sorbitan-monoooleat, Polyoxyäthylen (20) sorbitan-monoooleat oder Polyoxyäthylen(40)-stearat ist.
8. Einrichtung nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die eine chemische Substanz enthaltende Kammer ferner ein Antioxydationsmittel enthält.
9. Einrichtung nach Unteranspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Antioxydationsmittel 2,6-Ditertiär-butyl-p-kresol, Propyl-gallat, Tertiär-butyl-4-methoxyphenol, Äthoxyquin oder Nordihydroguaiaret-Säure ist.
10. Einrichtung nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die eine chemische Substanz enthaltende Kammer ferner inerten, festen Füllstoff enthält.
11. Einrichtung nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die chemische Substanz zusammen mit einem Trägerstoff vorliegt.
12. Einrichtung nach Unteranspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Trägerstoff bei Raumtemperatur fest ist.

13. Einrichtung nach Unteranspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Trägerstoff bei Körpertemperatur flüssig ist.
14. Einrichtung nach Unteranspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Trägerstoff ein Glycerid, Methylcinnamat, Polyoxyäthylen-glycol, Polyoxyäthylen-(4)-sorbitan-mono-

stearat, Fettsäure-polyoxyäthylen-ester, z. B. Polyoxyäthylen-(40)-stearat oder Polyoxyäthylen-(50)-stearat, Polyoxyäthylen-(10)-stearyl-Äther, Polyoxyäthylen-(20)-stearyl-Äther oder Polyoxyäthylen-(20)-cetyl-Äther ist.

